

Федоров И.А., Пушкарева Ю.Э., Горева Е.А., Мицкевич С.Э.,  
Куличков В.И.

## Клиническое описание двух случаев орфанных заболеваний у новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г.Челябинск

Fedorov I.A., Pushkareva Yu.E., Goreva E.A., Mickevich S.E., Kulichkov V.I.

### A clinical description of two cases of orphan diseases in newborns in the intensive care unit

#### Резюме

В статье описаны клинические случаи лейциноза (OMIM #248600) и синдрома Швахмана-Даймонда (OMIM #260400) у новорожденных, получавших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии. Приведены клиническая картина заболеваний и этапы диагностического поиска. Диагноз «лейциноз» был поставлен в возрасте 2 месяцев, что привело к позднему началу специфического лечения и неблагоприятно отразилось на прогнозе. Диагноз синдрома Швахмана-Даймонда не был установлен при жизни пациента в виду редкости данной патологии, слабой информированности специалистов и наличия у больного коморбидных заболеваний.

**Ключевые слова:** лейциноз, болезнь «кленового сиропа», синдром Швахмана-Даймонда, новорожденный, OMIM #248600, OMIM #260400

#### Summary

Clinical cases of the leucinosi and Shwachman-Diamond syndrome at newborns, who were in a serious condition in intensive care unit are described. The clinical picture of diseases and steps of diagnostic search are given. The diagnosis «leucinosi» was made at the age of 2 months that led to belated beginning of specific treatment and adversely affected the disease prognosis. The diagnosis of a syndrome of Shwachman-Diamond was not established intravital because of rarity of this pathology, weak knowledge of pediatricians and comorbid diseases of the patient.

**Keywords:** leucinosi, disease of 'maple syrup', Shwachman-Diamond's syndrome, newborn, OMIM #248600, OMIM #260400

Редкие(орфанные) заболевания оказывают существенное влияние на качество и продолжительность жизни больных, при этом своевременно поставленный диагноз и вовремя начатое специфическое лечение могут способствовать благоприятному для жизни прогнозу. Заподозрить наличие редкого заболевания у ребенка в неонатальный период – весьма сложная задача для врача-неонатолога, поскольку зачастую клиническая картина орфанного заболевания имеет сходную симптоматику с часто встречающейся патологией, особенно у детей, находящихся в критических состояниях в отделениях реанимации. Мы продолжаем делиться своими клиническими наблюдениями за пациентами с редкими болезнями [1, 2, 3] и хотим представить описание двух случаев орфанных заболеваний (лейциноз и синдром Швахмана-Даймонда) у детей, находившихся на лечении в отделении неонатальной реанимации и интенсивной терапии городской клинической больницы № 1 г. Челябинска.

Лейциноз (болезнь «кленового сиропа») – наследственное заболевание, обусловленное нарушением метаболизма аминокислот лейцина, изолейцина, валина. В основе заболевания лежит нарушение обмена разветвленно-цепочечных аминокислот, в результате которого происходит накопление в биологических жидкостях их метаболитов. Существенную роль в патогенезе играют гипонатриемия, кетоацидоз, отек и атрофия мозговой ткани, гипераммониемия, гипогликемия и недостаточность глюконеогенеза. Основной токсический эффект обусловлен повышенным уровнем лейцина и его метаболитов [4]. Заболевание имеет тяжелое, прогрессирующее течение, сопровождается угнетением центральной нервной системы, специфическим сладковатым запахом мочи, мышечной гипотонией, грубой задержкой психомоторного развития. Частота встречаемости составляет 1 на 120-300000 новорожденных, тип наследования ауто-рецессивный [5].

Мальчик П., поступил в отделение неонатальной реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) городской клинической больницы № 1 г. Челябинска в возрасте 7 суток из родильного дома. Ребенок от 2 беременности (1 беременность – меаборт) у женщины 20 лет, протекавшей на фоне угрозы прерывания в 8 и 28 недель, гестоза легкой степени, хронической внутриутробной гипоксии плода. Родился доношенный мальчик с массой 3470 г, ростом 52 см, оценкой по Апгар 8/8 баллов. Состояние ребенка с рождения расценивалось как удовлетворительное. На 4 сутки жизни мальчик стал беспокойным, начал запрокидывать голову, повысился мышечный тонус, появились негативная реакция на осмотр, монотонный стонущий крик. К 6 суткам жизни отмечались выраженное запрокидывание головы, гипертонус разгибателей, увеличение размеров и напряжение большого родничка, однократное повышение температуры тела до 37,6°C, появление тонико-клонических судорог. На нейросонографии в 1 сутки жизни патологии не выявлено, на 4 сутки – субэпидимальное кровоизлияние слева, признаки отека мозга; на рентгенограмме грудной клетки – без патологии, в общих и биохимических анализах без особенностей, С-реактивный белок отрицательный, клинический анализ ликвора – без патологии.

На 7 сутки жизни ребенок поступил в ОРИТ ГКБ № 1 в тяжелом состоянии за счет неврологической симптоматики. Сознание – кома I степени, серия тонических судорог, угнетение физиологических рефлексов, большой родничок 3х3 см, запавший. Кормился ребенок через зонд по 15 мл. Через 3 суток пребывания в ОРИТ состояние мальчика ухудшилось, на фоне повторных тонических судорог отмечался эпизод апноэ с брадикардией и снижением сатурации, что потребовало ИВЛ в течение 7 суток.

За время пребывания в отделении состояние ребенка оставалось тяжелым, отмечался псевдобульбарный синдром, слабый кашлевой рефлекс, отсутствовали глоточный, глотательный, сосательный рефлексы, на фоне противосудорожной терапии сохранялись эпизоды тонических судорог, миоклоний. Познавательная деятельность у ребенка отсутствовала, плач носил монотонный, незмоциональный характер, отмечалась амимия лица. Постепенно был расширен объем питания до 60 мл на одно кормление, прибавки веса были недостаточными: в 1 месяц масса тела составила 3430 г (- 40 г от рождения), к 1 месяцу 3 неделям отмечалась прибавка веса до 3950 г. В течение первых двух недель возникла потребность в выведении мочи с помощью катетера, при этом постепенно стал обращать на себя внимание необычный сладковатый запах мочи. Учитывая клиническую картину, была заподозрена генетическая патология, обусловленная вероятным нарушением обмена веществ. Ребенок был осмотрен генетиком, который рекомендовал проведение тандемной масс-спектрометрии. В семье наследственные заболевания отрицали.

Ребенку было проведено следующее обследование: в общих анализах крови и мочи, биохимических анализах крови в течение всего времени нахождения ре-

бенка в отделении отклонений от нормы не отмечалось, анализы крови и ликвора дважды методом полимеразной цепной реакции на ДНК вируса простого герпеса и цитомегаловируса были отрицательными, клинический анализ ликвора – без патологии. Дважды проводилось исследование суточной мочи на качественные тесты дефектов обмена веществ: в возрасте 17 суток – кетонурия, гемоглобинурия, в возрасте 1 месяца – кетонурия. Нанейросонографии отмечались диффузные изменения мозговой ткани. На ЭЭГ был зафиксирован низкоамплитудный паттерн ЭЭГ с нечетко очерченными эпизодами подавления биоэлектрической активности головного мозга. В возрасте 1,5 месяцев была проведена компьютерная томография головного мозга: в веществе полушарий мозжечка, височных и лобных областей определялись обширные зоны пониженной плотности неправильной формы. Кровь для проведения тандемной масс-спектрометрии была взята у ребенка в возрасте 1 месяца.

Ребенок получал следующее лечение: кормление смесью «Нан» через зонд, антибактериальная и противогрибковая терапия, ацетазоламид (диакарб), калия и магния аспарагинат, фенобарбитал, вальпроевая кислота (капли внутрь), свечи интерферон альфа-2b. В возрасте 1 месяца 24 суток мальчик был переведен в неврологическое отделение детской больницы. Через 5 дней после перевода был получен результат тандемной масс-спектрометрии из медико-генетического научного центра г. Москвы: выявлено превышение концентрации лейцина/изолейцина в 6 раз. Мальчику был поставлен диагноз: лейциноз (болезнь «кленового сиропа»). На момент постановки диагноза ребенку было 2 месяца.

Прогноз у больных лейцинозом зависит от сроков постановки диагноза и начала специализированного лечения. К сожалению, в данном случае можно констатировать позднюю диагностику болезни «кленового сиропа», что привело к запаздыванию начала специфической терапии и возникновению у ребенка грубой задержки психомоторного развития, симптоматической эпилепсии, нисходящей атрофии зрительных нервов, миопии высокой степени. В дальнейшем ребенок постоянно наблюдался генетиком, неврологом, получал лечебное питание, неоднократно лечился в отделении врожденных и наследственных болезней с поражением нервной системы и нарушением психики у детей НИИ педиатрии г. Москвы.

Синдром Швахмана-Даймонда (СШД) – редкое наследственное заболевание, характеризующееся врожденной экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, нейтропенией, которая может быть преходящей, нарушениями хемотаксиса нейтрофилов, метафизарным дисостозом, задержкой развития и низкоростностью[6]. Наследуется данное заболевание по аутомно-рецессивному типу, встречается с частотой 1 на 50-76000 новорожденных. Развитие СШД обусловлено рядом мутаций в гене SBDS, расположенном на длинном плече 7 хромосомы[7]. Белок SBDS присутствует во всех клетках организма человека: в небольшом количестве он содержится в печени, почках, головном мозге, легких, в тканях глаза, но в наибольшем количестве этот белок

представлен в клетках поджелудочной железы, костной ткани, костного мозга [8, 9]. Этим можно объяснить многообразие клинических проявлений СШД, что обуславливает трудность диагностики данного заболевания, особенно у детей раннего возраста. В грудном возрасте у пациентов нарушается рост, отмечается выраженная стеаторея при нормальном уровне хлоридов пота и отсутствии гена муковисцидоза. Тромбоцитопения присутствует у 70% пациентов, анемия – у 50%, миелодиспластический синдром развивается у 33% больных, а острый миелолейкоз – у 24%. Смерть больных чаще всего обусловлена рецидивирующими пиогенными инфекциями. Гистологическое исследование поджелудочной железы позволяет обнаружить замещение ацинусов жировой и соединительной тканью [6].

Мальчик В. переведен в ОРИТ ГКБ № 1 г. Челябинска из родильного дома в первые сутки жизни в тяжелом состоянии, обусловленном дыхательной недостаточностью, судорожным синдромом. Ребенок от 1 беременности на фоне гиперкоагуляционного синдрома, хронического бронхита, гестационного сахарного диабета, хронической гипоксии плода. Матери 25 лет. Роды в 38-39 недель, самостоятельные. Родился мальчик с весом 2140 г, ростом 43 см, оценкой по Апгар 6/7 баллов. Ухудшение состояния возникло через 20 минут после рождения, когда появился судорожный синдром, ребенок был переведен на ИВЛ. Через 22 часа после рождения мальчик поступил в ОРИТ ГКБ № 1. Через 2 суток ребенок был экстубирован и переведен на НСРАР. В возрасте 3 суток у мальчика был выявлен врожденный порок сердца – дефект межжелудочковой перегородки в мембранозной части 4 мм, открытый артериальный проток, признаки умеренной легочной гипертензии. Через неделю ребенок был переведен на самостоятельное дыхание, но в течение двух дней снова отмечалось нарастание дыхательной недостаточности, что потребовало проведения респираторной поддержки через НСРАР. В возрасте 20 суток появились повторные тонические судороги, увеличилась степень дыхательной недостаточности, и мальчик вновь был переведен на ИВЛ.

За время пребывания ребенка в ОРИТ со стороны респираторного статуса отмечалось постепенное развитие симптомов бронхолегочной дисплазии: периоды стабилизации состояния, когда мальчик находился на самостоятельном дыхании, чередовались с периодами ухудшения, требовавшими неинвазивной респираторной поддержки или ИВЛ. С возраста 4 месяцев ИВЛ проводилась через трахеостому. В оперативном лечении врожденного порока сердца на данном этапе ребенок не нуждался, он динамически наблюдался специалистами Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии г. Челябинска. С первых дней жизни пациент очень плохо прибавлял в весе, отмечалось постоянное прогрессирование белково-энергетической недостаточности. Прибавка веса за 7 месяцев составила 1730 г, при этом отмечалось и отставание в росте – масса тела в 7,5 месяцев была 3860 г, длина тела – 59 см, вес относительно данной длины тела составлял менее 3% центиля. Ребенок кормился через зонд, усваи-

вал по 110 мл смеси на одно кормление. Всегда обращал на себя внимание общий вид больного – на фоне гипотрофичных конечностей и туловища живот был увеличен в объеме, вздутый, но всегда мягкий и безболезненный при пальпации. Стул был чаще всего самостоятельный, иногда после очистительной клизмы, характер кала каких-либо особенностей не содержал, подозрений не вызывал. Однако, в копрограмме на всем протяжении госпитализации отмечалась стеаторея за счет нейтрального жира. На фоне приема панкреатина улучшения в копрограмме не было. Со стороны неврологического статуса у ребенка отмечались проявления судорожного синдрома, грубая задержка психомоторного развития, отсутствие познавательной деятельности, скудный эмоциональный статус.

В общем анализе крови периодически отмечалось снижение абсолютного и относительного количества нейтрофилов: примерно один раз в 1,5 месяца уровень нейтрофилов резко опускался до 10-13% с последующим повышением до нормальных цифр. Таким образом, за 7,5 месяцев госпитализации ребенка в ОРИТ у него отмечалось четыре эпизода «пикового» снижения уровня нейтрофилов с быстрым (в течение 6-12 дней) восстановлением до нормы. Тромбоцитопения и лейкопения у ребенка не было, не отмечалась анемия, которая требовала коррекции путем гемотрансфузии с частотой примерно 1 раз в 3-4 недели. Дважды проводилось исследование на наиболее частые внутриутробные инфекции (цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1 и 2 типов, токсоплазма, микоплазма, уреоплазма) методом ПЦР, анализы были отрицательные. Было проведено молекулярно-генетическое исследование для поиска 30 наиболее частых мутаций в гене CFTR для исключения муковисцидоза – указанные мутации не были обнаружены. Проводились исследование кариотипа – получен нормальный результат (46 XY), тандемная масс-спектрометрия – патологии не выявлено, исследование суточной мочи на качественные тесты дефектов обмена веществ трижды – истинно отрицательны. В диагностическом поиске принимали участие врачи различных специальностей, ребенку проводились неоднократные ультразвуковые исследования головного мозга, органов брюшной полости и почек, сердца, при которых обнаруживались неспецифические изменения соответствующих органов.

Мальчик получил следующее лечение: кормление молочной смесью (смеси для недоношенных и маловесных детей, гипоаллергенные смеси, глубокий гидролизат казеина «Фрисопеп АС»), респираторная терапия, антибактериальная и противогрибковая терапия, спиронолактон, калия и магния аспарагинат, каптоприл, фуросемид, вальпроевая кислота, курс дексаметазона, домперидон, панкреатин, ингаляции будесонида, ипратропия бромид и фенотерола, трансфузии эритроцитарной массы и свежемороженой плазмы, курсы пробиотиков.

В возрасте 7,5 месяцев ребенок был переведен в ОРИТ детской больницы по месту жительства. В дальнейшем наступил летальный исход от декомпенсированной дыхательной недостаточности.

В результате патологоанатомического исследования

основным заболеванием явилась врожденная гипоплазия поджелудочной железы с липоматозом (СШД): ткань поджелудочной железы слабо дифференцируется, преимущественно представлена островками Лангерганса, количество ацинусов резко снижено, местами они полностью отсутствуют, диффузные обширные разрастания жировой ткани, фиброз паренхимы печени, эластофиброз эндокарда левого желудочка. Коморбидные состояния – врожденный дефект межжелудочковой перегородки, бронхолегочная дисплазия, легочная гипертензия 5 стадии по Хиту-Эдвардсу. Осложнения – двусторонняя полиацинарная серозно-гнойная бронхопневмония, прогрессирующая легочно-сердечная недостаточность.

Таким образом, диагноз СШД у данного больного был установлен только в результате патологоанатомического исследования. При жизни пациента у врачей различных специальностей подозрения на наличие данного заболевания не возникало в виду его редкости и слабой информированности специалистов. Наличие у больного коморбидных состояний в виде тяжелой бронхолегочной дисплазии, врожденного порока сердца, неврологической симптоматики, безусловно, создавало значительные трудности в диагностике данного клинического случая. Прогноз при СШД всегда серьезный, многие пациенты погибают в первые месяцы жизни от присоединения инфекционных осложнений. Если ребенок переживает ранний возраст, дальнейший прогноз для жизни может быть более благоприятным [10]. К сожалению, в описываемом нами случае диагностировать данное заболевание при жизни пациента не удалось.

Представленные в статье описания клинических случаев демонстрируют значительные сложности, с которыми сталкиваются врачи при диагностике редких заболеваний у новорожденных детей. Необходимо больше говорить об орфанных заболеваниях, так как это воспитывает у врачей определенную настороженность в отношении редких болезней, что способствует более ранней диагностике и, как следствие, более благоприятному прогнозу для жизни и здоровья конкретного пациента. ■

*Федоров Игорь Анатольевич, Fedorov I. A., доктор мед. наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск, Пушкарёва Юлия Эдуардовна, Pushkareva Yu. E., канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Горева Елена Анатольевна, Goreva E. A., канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Мицкевич Светлана Эдуардовна, Micevich S. E., канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Куличков Владимир Ильич, Kulichkov V. I., канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Автор, ответственный за переписку — Федоров Игорь Анатольевич, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, тел: 8(912)4096561, ifedorov@mail.ru*

## Литература:

1. Федоров И.А., Степанов О.Г., Пушкарёва Ю.Э. Врожденная альвеоло-лярно-капиллярная дисплазия легких у новорожденного ребенка. *Человек. Спорт. Медицина.* 2012; 42 (301): 127-8.
2. Пушкарёва Ю.Э., Федоров И.А. Случай синдрома Блоха-Сулцбергер у новорожденного ребенка. *Вестн. совета молодых ученых и специалистов Челябинской области.* 2017; 3(18): 1): 57-61.
3. Пушкарёва Ю.Э., Федоров И.А. Случай стинальной мышечной атрофии 1 типа в сочетании с внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией. *Доктор. Ру.* 2018; 11: 57-60.
4. Болезнь «кленового сиропа» у детей. *Клинические рекомендации. МЗ РФ,* 2016; 35 с.
5. Кравченко Л.В., Тимолянова Е.К., Шокарев А.В., Лазарева К.И., Мамедова М.Х. Случай лейциноза у новорожденного ребенка. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2015; 94 (1): 153-155.
6. Р.Э. Берман, Р.М. Клизман, Х.Б. Дженсон, ред. А.А. Баранова. *Педиатрия по Нельсону: в 5 т.: пер. с англ. М.: ООО «РидЭлсвер», 2009; 4: 293.*
7. Goobie S., Popovic M., Morrison J. et al. Shwachman-Diamond syndrome with exocrine pancreatic dysfunction and bone marrow failure maps to the centromeric region of chromosome 7. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 68(4): 1048-1054.
8. Austin K.M., Gupta M.L. Jr., Coats S.A. et al. Mitotic spindle destabilization and genomic instability in Shwachman-Diamond syndrome. *J. Clin. Invest.* 2008; 118(4): 1511-1518.
9. Cipolli M., D'Orazio C., Delmarco A. et al. Shwachman's syndrome: pathomorphosis and long-term outcome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1999; 29(3): 265-272.
10. Рымарчук Г.В., Полякова С.И. Редкие болезни поджелудочной железы у детей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии;* 1999; 5: 72-77.